

(2)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 2 月 5 日 (05.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/011451 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 319/20, C07C 303/28, 309/66, 303/73, 41/03, 41/16, 43/23
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009125
- (22) 国際出願日: 2003 年 7 月 17 日 (17.07.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-220152 2002 年 7 月 29 日 (29.07.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒530-8288 大阪府 大阪市北区 中之島 3 丁目 2-4 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田中 辰佳 (TANAKA, Tatsuyoshi) [JP/JP]; 〒676-8688 兵庫県 高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社内 Hyogo (JP). 満田 勝 (MITSUDA, Masaru) [JP/JP]; 〒676-8688 兵庫県 高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社内 Hyogo (JP).
- (74) 共通の代表者: 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION); 〒530-8288 大阪府 大阪市北区 中之島 3 丁目 2-4 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, ME, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR INDUSTRIALLY PRODUCING OPTICALLY ACTIVE 1,4-BENZODIOXANE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の工業的製法

(57) Abstract: A process for easily and safely producing from inexpensive materials an optically active 1,4-benzodioxane derivative useful as an intermediate for medicines, etc. The process comprises sulfonylating an optically active triol compound (5) obtained by the reaction of catechol (2) with an optically active 3-halogeno-1,2-propanediol (3) to obtain an optically active trisulfonate (6) and cyclizing the trisulfonate (6) with a base to produce an optically active 1,4-benzodioxane (1).

(57) 要約: 医薬品等の中間体として有用な光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体を、安価な原料から簡便に、且つ安全に製造する方法を提供する。カテコール (2) と光学活性 3-ハロゲノ-1, 2-プロパンジオール (3) との反応より得られる光学活性トリオール化合物 (5) をスルホン化し、光学活性トリスルホナート (6) としたのち、塩基による閉環をおこない、光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン (1) を製造する。

## 明細書

光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の工業的製法

## 技術分野

本発明は、 $\alpha$ -アドレナリン拮抗薬、ドーパミンアゴニスト等の医薬品  
5 の中間体として有用な光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法に関する。

## 背景技術

本発明で目的とする化合物、光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法として、従来法の大部分は、反応工程数が多段階であり、非常に煩雑で  
10 ある。

一方、比較的簡便な製造法としては、例えば

1) リパーゼによるラセミ体の 2-ヒドロキシメチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキサンの分割方法 (Tetrahedron Lett. 33, 6283-6286, (1992))

15 2) カテコールと光学活性グリシジルトシレートとを炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム存在下反応させる方法 (Tetrahedron Letters, 29, 3671 (1988); Journal of Medicinal Chemistry, 32, 1402-1407 (1989); EP 9402904 (特開平9-502431)) カテコールと光学活性グリシ  
20 ジルニシレートとを炭酸カリウム存在下で反応させる方法 (特開平10-45746);

4) カテコールと光学活性グリシジルニシレートとをフッ素塩在下、または触媒量のフッ素塩と理論量の無機アルカリ塩の共存下、反応させる方法 (特開2001-316385);

25 5) モノアルキルカテコールと光学活性 3-クロロ-1, 3-プロパンジオールを反応させ、ジオール体を得、これをスルホナート体または環状カーボネート体に変換し、脱保護した後に閉環して、1, 4-ベンゾジオキサン誘導体を製造する方法 (特開平2001-81086, WO 9851680, WO 963036

0) ; などが開示されている。

#### 発明の開示

1) の方法は光学分割法であるため、収率も低く、得られた化合物のエナンチオ過剰率も高くない。

5 2) の手法も収率が低く、またラセミ化が進行する。

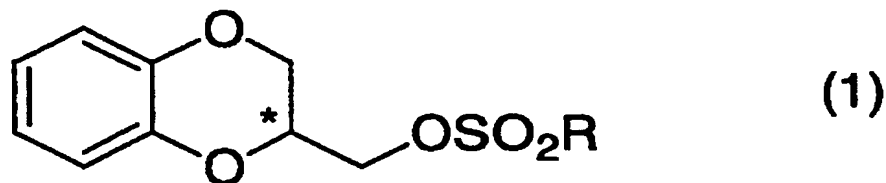
3) の手法においては、高価なグリシジルニシレートを使用しており、また晶析精製段階における収率も良くない。

10 4) の手法は高収率、高選択性で目的生成物が得られるものの、高価なグリシジルニシレート、フッ化セシウムを使用しなければならず、また含フッ素溶液の廃棄にも問題が残る。

5) の方法は脱保護の手法として水素添加反応を用いており、高価なパラジウム触媒を使用しなければならない。またこの水素添加反応は、爆発性、可燃性のある高圧水素ガスを扱うため設備面、安全面での課題も残る。など、

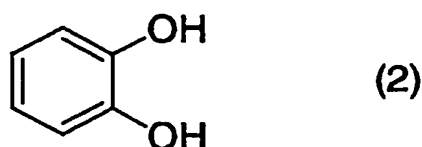
15 これらの方法は工業的に問題となる点が多く、より優れた方法の開発が求められている。

本発明は上記現状に鑑み、下記一般式 (1)

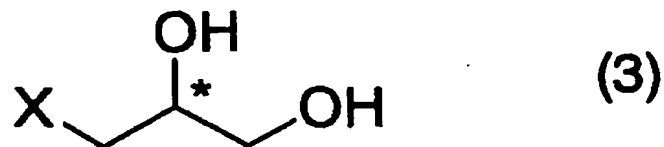


で表される光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体入手容易な原料から、安全かつ効率的に、更には工業的に有利な方法で製造することを目的とするものである。

20 すなわち、本発明は、第一工程において、式 (2)



で表されるカテコールを、溶媒中、塩基の存在下、一般式 (3)

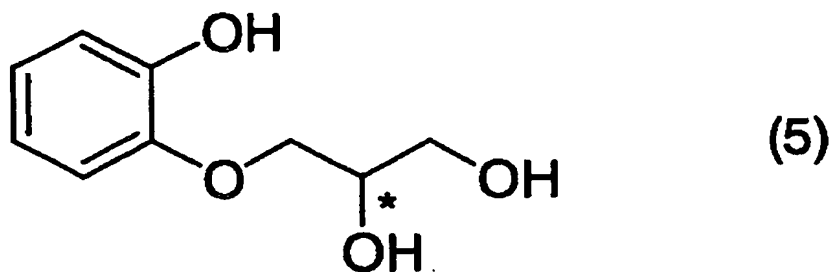


(式中、Xはハロゲン原子、\*は不斉炭素中心を表す。) で示される光学活性 3-ハロゲノ-1, 2-プロパンジオール

または式 (4)



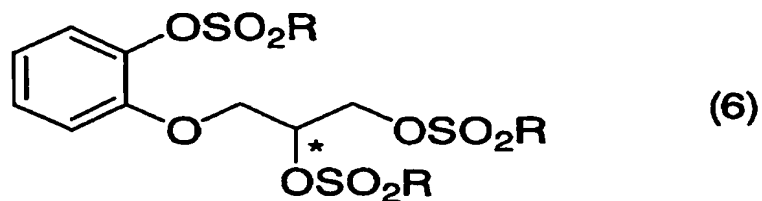
- 5 (\*は前記と同じ。) で示される光学活性グリシドールと反応させて式 (5)



(\*は前記と同じ。) で示される光学活性トリオール化合物とし、

ついで第二工程において

- 10 第三級アミン存在下、  
スルホニル化剤と反応させて、  
一般式 (6)



(式中、Rは炭素数 1 ~ 12 のアルキル基または非置換もしくは炭素数 1 ~ 12

で置換したフェニル基を表す。\*は前記と同じ。)で示される光学活性トリスルホナート化合物とし、

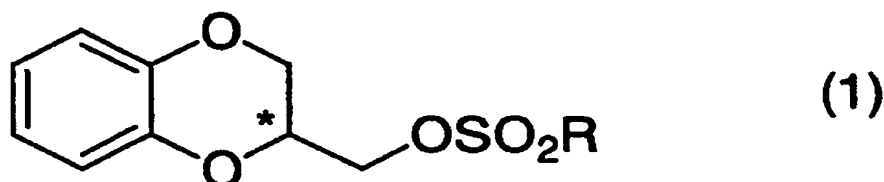
さらに第三工程において

5 該光学活性トリスルホナート化合物を

プロトン性溶媒、またはプロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒中、

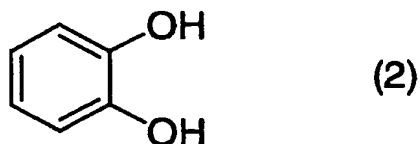
塩基で処理して閉環させることを特徴とする、一般式(1)

(\*は前記と同じ。)で示される光学活性1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法である。



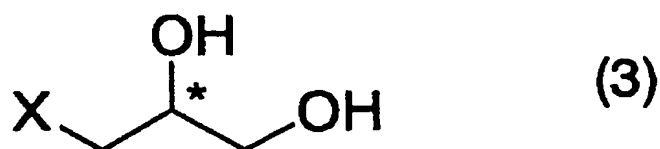
10

また本発明は、式(2)



で示されるカテコールを

一般式(3)



15 (式中、Xはハロゲン原子、\*は不斉炭素中心を表す。)で示される光学活性3-ハロゲノ-1, 2-プロパンジオール、

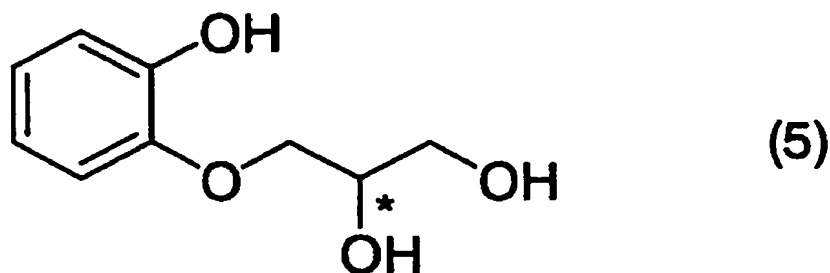
または式(4)

5



(\*は前記と同じ)で示される光学活性グリシドールと、  
溶媒中、

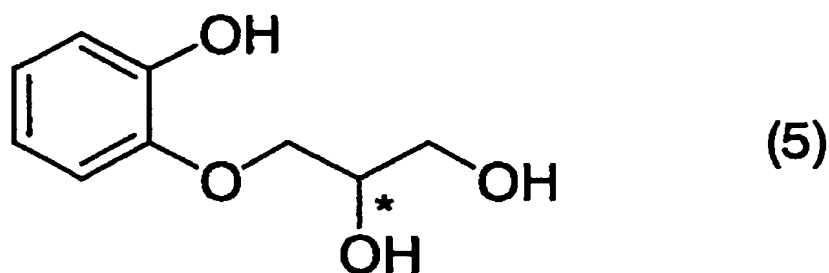
塩基の存在下に反応させることを特徴とする式 (5)



(\*は前記と同じ)で表される光学活性トリオール化合物の製造方法である。

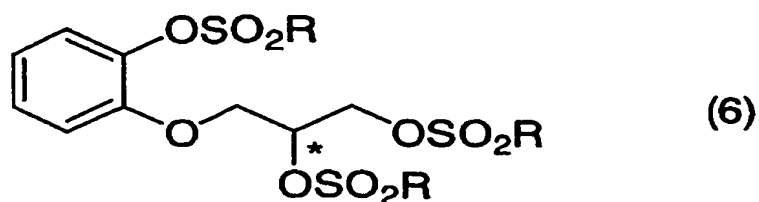
5

また、一般式 (5)



で示される光学活性トリオール化合物を第三級アミン存在下、スルホニル化剤と  
反応させることを特徴とする、

一般式 (6)

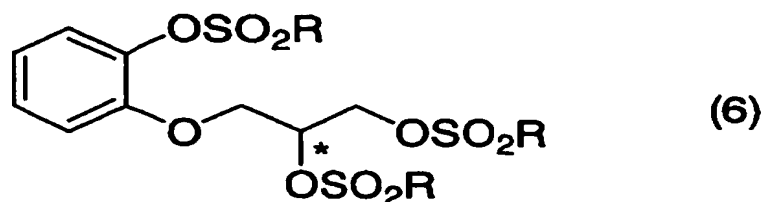


10

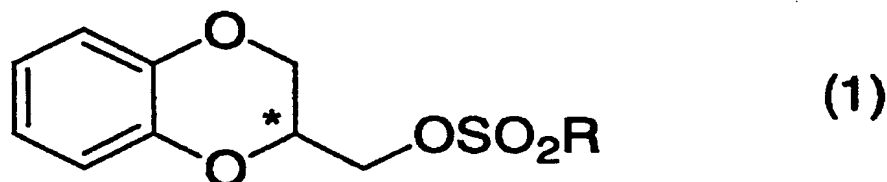
(式中、Rは炭素数1～12のアルキル基または非置換もしくは炭素数1～12

で置換したフェニル基を表す。\*は前記と同じ。)で示される光学活性トリスルホナート化合物の製造法である。

また、一般式(6)



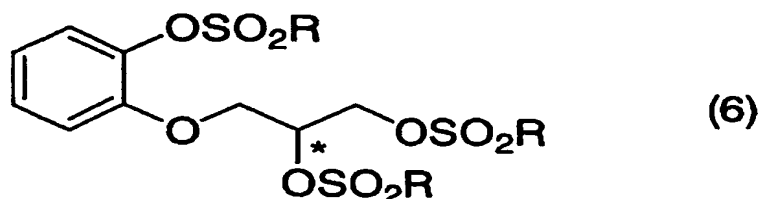
- 5 (\*は不斉炭素中心を表す。)で示される光学活性トリスルホナート化合物をプロトン性溶媒、またはプロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒中、塩基で処理して閉環させることを特徴とする、式(1)



(\*は前記と同じ。)で示される光学活性1,4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法である。

10

さらには、一般式(6)



(式中、Rは炭素数1～12のアルキル基または非置換もしくは炭素数1～12で置換されたフェニル基を表す。)で表される光学活性トリスルホナート誘導体でもある。

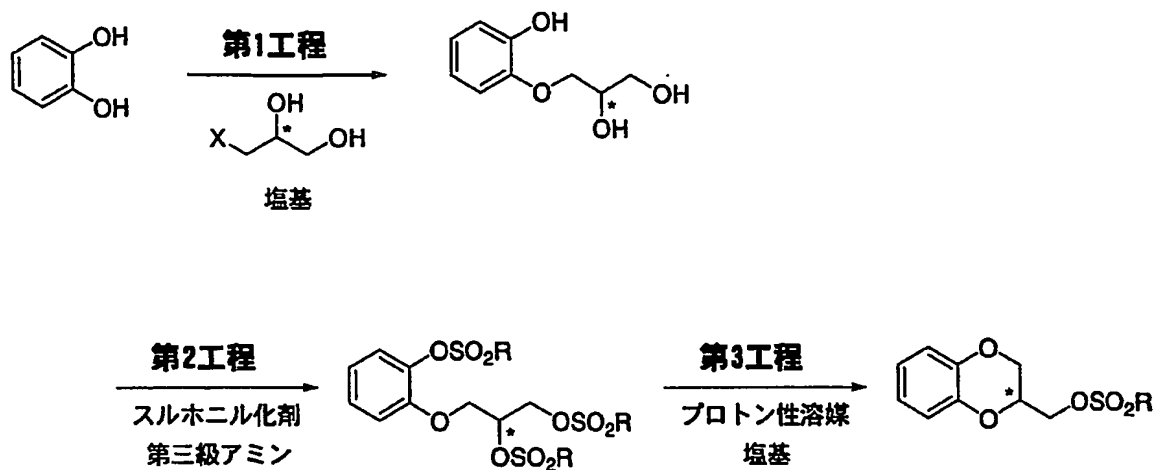
15

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳述する。

本製造方法のスキームを示す。

### (スキーム 1)



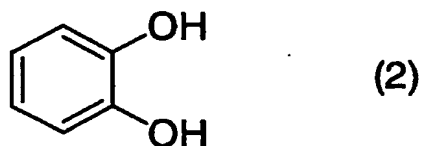
(スキーム中、Xはハロゲン原子、Rは炭素数1～12のアルキル基または非置換もしくは炭素数1～12で置換されたフェニル基、\*は不斉炭素中心を表す。)

5

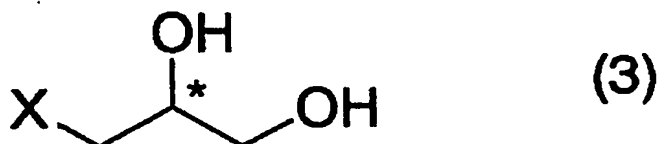
以下に、これら第1工程から第3工程を詳細に説明する。

#### 1. 第1工程

本工程は、カテコール (2)



10 を溶媒中、塩基の存在下、  
光学活性 3-ハロゲノ-1, 2-プロパンジオール (3)

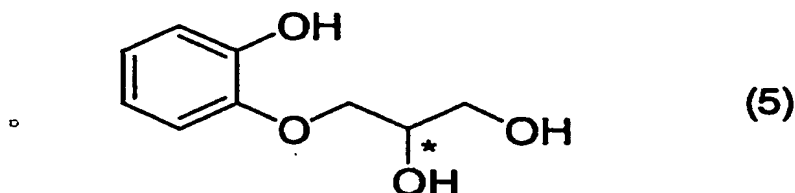




あるいは光学活性グリシドール（４）



を作用させ、光学活性トリオール化合物（５）



を得ることからなる。

光学活性 3-ハロゲノ-1, 2-プロパンジオール（３）において、Xはハロ  
5 ゲン原子を表す。具体的には塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を挙げることが  
できる。原料の入手容易さの観点から、好ましくは塩素原子、臭素原子であり、  
さらに好ましくは塩素原子である。

カテコール（２）の使用量は、光学活性 3-ハロゲノ-1, 2-プロパンジオ  
ール（３）あるいは光学活性グリシドール（４）に対して 1～10 モル当量、よ  
10 り好ましくは 2～3 モル当量である。カテコール（１）の使用量が少なすぎると  
系内でグリシドールの自己重合が進行し、収率の低下につながる。

なお、光学活性 3-ハロゲノ-1, 3-プロパンジオール（３）と比較して、  
光学活性グリシドール（４）は不安定であるため、化合物の取り扱いや反応収率  
の観点から、光学活性 3-ハロゲノ-1, 3-プロパンジオール（３）を使用す  
15 るのが好ましい。

使用する塩基としては特に限定されず、リチウムアミド、ナトリウムアミド、  
リチウムジイソプロピルアミド、塩化マグネシウムイソプロピルアミド、臭化マ  
グネシウムイソプロピルアミド、塩化マグネシウムジシクロヘキシルアミド等の  
金属アミド化合物；メチルリチウム、n-ブチルリチウム、臭化メチルマグネシ  
20 ウム、塩化 i-プロピルマグネシウム、塩化 t-ブチルマグネシウム等のアルカリ  
金属化合物；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの金

属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、カリウムｔ-ブトキシドなどの金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの金属水酸化物；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸塩等が挙げられる。中でも、水素化ナトリウムや水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物、あるいは、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、カリウムｔ-ブトキシド等の金属アルコキシドは安価であり、本工程の塩基として好ましい。

- 5      このような塩基の使用量はカテコール（２）に対して１～１０モル当量、より好ましくは、３～５当量である。

本工程において使用する溶媒は、特に限定されないが、塩基として金属アミド、アルカリ金属、アルカリ金属水素化物を使用する場合は非プロトン性有機溶媒を使用するのが好ましく、金属アルコキシド、金属水酸化物、炭酸塩を使用する

- 15      場合は、非プロトン性溶媒、プロトン性溶媒のどちらを使用しても良い。

非プロトン性有機溶媒としては、N，N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、１，４-ジオキサン、メチルｔ-ブチルエーテル、ジメトキシエタン、エチレングリコール、ジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒；n-ペンタン、n-ヘキサンなどの炭化水素系溶媒；アセトニトリル、ブチロニトリルなどのニトリル系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒；アセトンなどのケトン系溶媒などが挙げられる。また、プロトン性溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶媒；水などが挙げられる。これらは単独で用いてもよく、２種以上を併用しても良い。

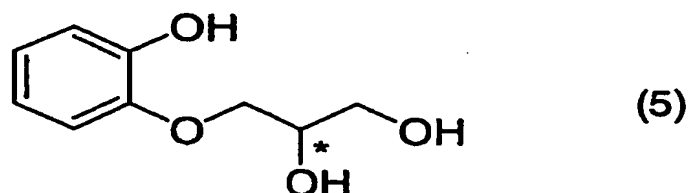
- 25      本工程においては特に、塩基として水酸化ナトリウムを用い、プロトン性溶媒であるメタノールおよび水を使用するのが好ましい。

反応温度は0℃～100℃、好ましくは20～40度である。温度が低すぎると、反応速度が著しく遅くなり、効率的ではない。また温度が高すぎると副生物の生成につながるため好ましくない。

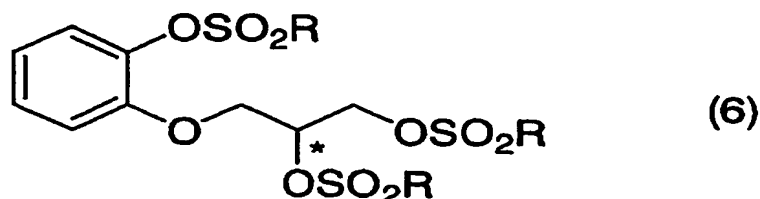
反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、塩酸、硫酸などの一般的な無機塩で塩基を中和したのち、一般的な抽出溶媒、例えば、酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒および抽出溶媒を留去すると、目的化合物が得られる。また反応終了後、減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行っても良い。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等、一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めても良い。

## 2. 第2工程

15 本工程は光学活性トリオール化合物 (5)



を、有機溶媒中、第三級アミンの存在下、スルホニル化剤を作用させることで水酸基をスルホナートへと変換し、  
光学活性トリスルホナート化合物 (6)



を得ることからなる。

水酸基をスルホナートへと変換する方法としては、公知の方法（例えば、Green社、Protective Groups in Organic Synthesis、第2版、John Wiley & Sons, inc.に記載されている方法、等）を適用するとよい。

- 5 スルホニル化剤としては、例えば、ベンゼンスルホニルクロライド、p-トル  
エン  
スルホニルクロライド、m-ニトロベンゼンスルホニルクロライド、トリフ  
ル  
オロメタンスルホニルクロライドもしくは炭素数1～12のアルキルスルホニ  
ル  
クロライド、例えばメタンスルホニルクロライド、ドデカンスルホニルクロ  
ラ  
イド等のスルホニルハライド化合物；ベンゼンスルホン酸無水物、p-トルエン  
ス  
ルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、メタンスルホン酸無  
水  
物等の酸無水物などが挙げられる。

スルホニル化剤の使用量は光学活性トリオール化合物（5）に対して3～10  
モル当量であり、より好ましくは3～5モル当量である。

- 15 第三級アミンとしてはトリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソブ  
ロ  
ピルアミンなど炭素数1～12のトリアルキルアミンや、N, N-ジメチルア  
ニ  
リン、N, N-ジエチルアニリン、N, N-ジメチルアミノピリジンなどの炭  
素  
数1～4のアルキル基とフェニル基からなる第三級アミン；ピリジン、ピコリ  
ン、  
ルチジンなどの含窒素有機塩基；N, N, N, N-テトラメチル-1, 2-  
エ  
チレンジアミン、N, N, N, N-テトラメチル-1, 3-プロパンジアミン  
、  
20 N, N, N, N-テトラメチル-1, 6-ヘキサレンジアミンなど炭素数1～1  
0  
のN, N, N, N-テトラメチル $\alpha$ ,  $\omega$ -アルキルジアミンなどが挙げられ、  
こ  
れらのアミンは単独で用いても良いし、複数を同時に使用しても良い。特に、  
ト  
リエチルアミンとN, N, N, N-テトラメチル-1, 6-ヘキサレンジアミン  
の  
混合塩基を使用すると、収率が高まるので好ましい。

- 25 アミンの使用量は光学活性トリオール化合物（5）に対して0.1～10当量  
で  
あり、より好ましくは0.1～5当量である。

反応温度は-20℃～150℃、好ましくは0℃～50℃である。

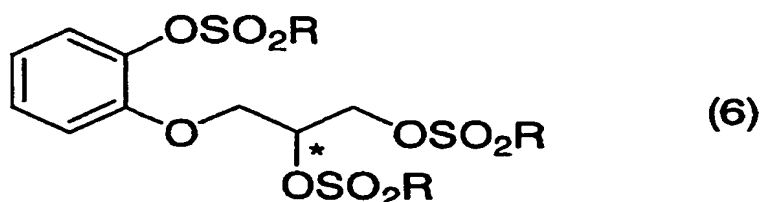
用いる有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（

THF)、1,4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン、エチレングリコール、ジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒；n-ペンタン、n-ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アセトニトリル、ブチロニトリルなどのニトリル系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,1-トリクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；水などが挙げられ、これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用しても良い。なかでも特にアセトニトリルが好ましい。

反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば、酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒および抽出溶媒を留去すると、目的化合物が得られる。また、反応終了後、減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行っても良い。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等、一般的な手法により精製を加えさらに純度を高めても良い。

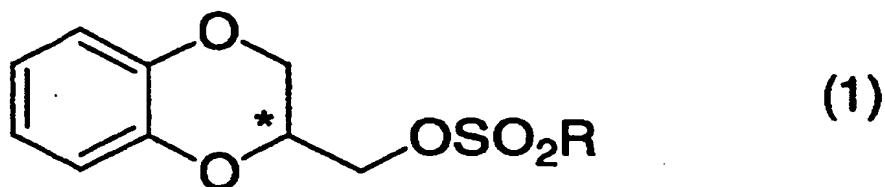
### 3. 第3工程

本工程は、光学活性トリスルホナート化合物(6)



をプロトン性溶媒、またはプロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒中、塩基で処理することで、

## 光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体 (1)



を得ることからなる。

使用する塩基としては特に限定されないが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩；リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、塩化マグネシウムジイソプロピルアミド、臭化マグネシウムイソプロピルアミド、塩化マグネシウムジシクロヘキシルアミド等の金属アミド化合物；メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、臭化メチルマグネシウム、塩化*i*-プロピルマグネシウム、塩化*t*-ブチルマグネシウム等のアルカリ金属化合物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシド等の金属アルコキシド；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ジメチルアニリン、ピリジン等のアミン類等を挙げることができる。水素化ナトリウムや水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物、あるいは、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシド等の金属アルコキシドは安価であり、本工程の塩基として好ましい。

塩基の使用量は光学活性トリスルホナート化合物 (6) に対して 2～30 モル当量、好ましくは 3～12 モル当量がよい。

反応温度は 0～100℃、好ましくは 20～40℃がよい。

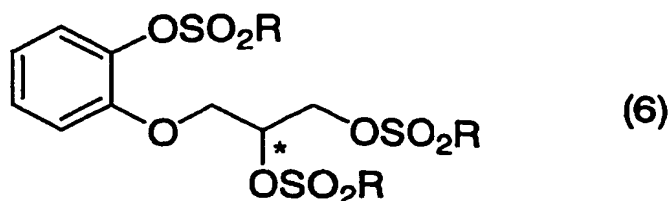
本工程で使用できる反応溶媒は、プロトン性溶媒またはプロトン性溶媒を成分

として含む混合溶媒である。プロトン性溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール等のアルコール系溶媒が上げられる。水、またはメタノールは安価であり、本工程の溶媒として好ましい。また混合溶媒の一部に非プロトン性溶媒を使用しても差し支えない。非プロトン性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1, 4-ジオキサン、メチル *t*-ブチルエーテル、ジメトキシエタン、エチレングリコール、ジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 1-トリクロロエタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等を挙げることができる。これらは単独で用いても良く、2種以上を併用しても良い。

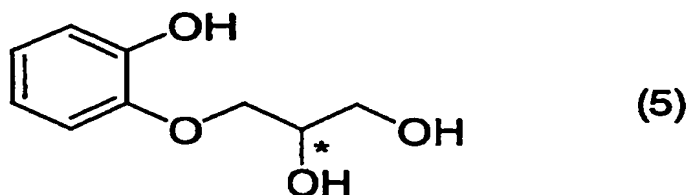
反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば、酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒および抽出溶媒を留去すると、目的化合物が得られる。また、反応終了後、減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行っても良い。このようにして得られる目的物はほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等、一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めても良い。

以上、本発明の製造法について、各工程を詳細に説明した。

一方、本発明の光学活性トリスルホナート化合物（6）



は文献未記載の新規化合物である。光学活性トリスルホナート化合物は、本発明第一工程によって効率よく製造できる光学活性トリオール化合物 (5)



を公知の方法 (例えば、Green 社、Protective Groups in Organic Synthesis、第2版、John Wiley & Sons, inc. に記載されている方法、等) によって水酸基をスルホニル化することで容易に誘導できる。光学活性トリスルホナート化合物 (6) は、本発明者らによる検討の結果、上記製造法により初めて製造された化合物であり、医薬品中間体としての用途が開発された。

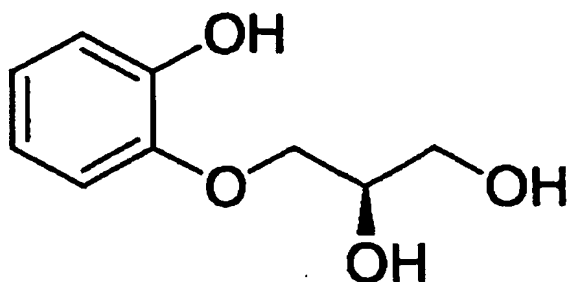
R は炭素数 1 ~ 12 のアルキル基または非置換もしくは炭素数 1 ~ 12 で置換したフェニル基を表し、具体的にはメチル基、フェニル基、p-トリル基、ニトロフェニル基、メトキシフェニル基、トリフルオロメタンメチル基等が上げられ、好ましくは p-トリル基である。\* は不斉炭素中心を表し、一般に  $\alpha$ -アドレナリン拮抗薬、ドーパミンアゴニスト等の医薬品の中間体として光学活性トリスルホナート化合物を使用する場合、不斉炭素中心の立体配置として (R) - 体が好ましい。

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

(実施例 1) (R) - 3 - (2-ヒドロキシフェノキシ) - 1, 2-プロパン



ジオール

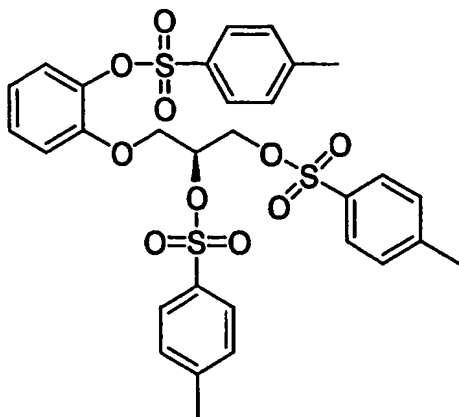


(R) - 3 - クロロ - 1, 2 - プロパンジオール (5. 0 g, 45. 2 mmol) (98. 2% ee) およびカテコール (10. 0 g, 90. 4 mmol) を水 (25 mL) に溶かした溶液に、3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (75 mL, 226. 1 mmol) を室温にて 3. 5 時間かけて滴下し、滴下終了後さらに 3 時間攪拌した。反応溶液に濃塩酸を 0℃ で滴下し、系内の pH を 1. 0 に調整した。つづいて酢酸エチルで抽出を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムより乾燥を行った。減圧下溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、目的の (R) - 3 - (2 - ヒドロキシフェノキシ) - 1, 2 - プロパンジオールを 6. 7 g (収率 81%) で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3. 79 - 3. 84 (2H, m), 3. 94 - 4. 00 (2H, m), 4. 66 (1H, dd, J = 5. 6, 5. 6 Hz), 4. 99 (1H, m), 6. 69 - 6. 90 (4H, m), 8. 64 (1H, m)。

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 62. 5, 69. 9, 70. 5, 113. 3, 115. 3, 119. 1, 121. 1, 146. 6, 146. 6。

(実施例 2) (R) - 1, 2 - ジ (4 - トリルスルホニルオキシ) - 3 - [2 - (4 - トリルスルホニルオキシ) フェノキシ] プロパン



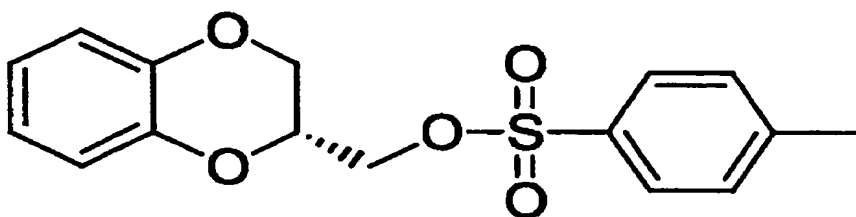
実施例1で得られた (R) - 3 - (2 - ヒドロキシフェノキシ) - 1, 2 - ブ  
 ロパンジオール (4.5 g, 24.4 mmol)、トリエチルアミン (11.1  
 5 g, 110.0 mmol)、N, N, N, N - テトラメチルヘキサンジアミン (1.26 g, 7.33 mmol) をアセトニトリル (30 mL) に溶かした溶液  
 に、p - トルエンスルホニルクロリド (20.9 mg, 110.1 mmol) を  
 0℃にて固体のまま添加した。添加終了後0℃にて1時間さらに室温にて2時間  
 攪拌した。反応溶液に水 (70 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を  
 10 飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧下溶媒  
 を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 3)  
 により単離精製し、目的の (R) - 1, 2 - ジ (4 - トリルスルホニルオキシ)  
 - 3 - [2 - (4 - トリルスルホニルオキシ) フェノキシ] プロパンを14.5  
 g (収率92%) 得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.41 (3H, s), 2.45  
 (6H, s), 3.89 - 3.97 (2H, m), 4.11 - 4.20 (2H,  
 m), 4.68 (1H, dt, J = 7.4, 5.2 Hz), 6.74 (1H, d  
 d, J = 8.4, 1.2 Hz), 6.91 (1H, dt, J = 1.6, 8.0 Hz),  
 7.06 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.15 (1H, d  
 20 t, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.26 - 7.34 (6H, m), 7.63 -  
 7.77 (6H, m)。

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.3, 21.7, 66.0, 67.1, 75.3, 113.9, 121.8, 124.0, 127.9, 128.3, 129.6, 130.0, 131.9, 132.5, 132.8, 138.4, 145.1, 145.3, 145.4, 149.8.

5

(実施例3) (R)-2-[(4-メチルフェニルスルホニルオキシ)メチル]-1,4-ベンゾジオキサン



実施例2で得られた(R)-1,2-ジ(4-トリルスルホニルオキシ)-3-[2-(4-トリルスルホニルオキシ)フェノキシ]プロパン(807.4 mg, 1.25 mmol)をメタノール:THF=5:3の混合溶媒(16 mL)に溶かし、この溶液にナトリウムメトキシド(202.4 mg, 3.7 mmol)を室温にて固体のまま添加した。20時間攪拌の後、更にナトリウムメトキシド(607.0 mg, 11.2 mmol)を2時間おきに、3回に分けて添加した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出をした。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)により単離精製し、目的の(R)-2-[(4-メチルフェニルスルホニルオキシ)メチル]-1,4-ベンゾジオキサンを274.9 mg(収率69%, 98.0% ee)得た。

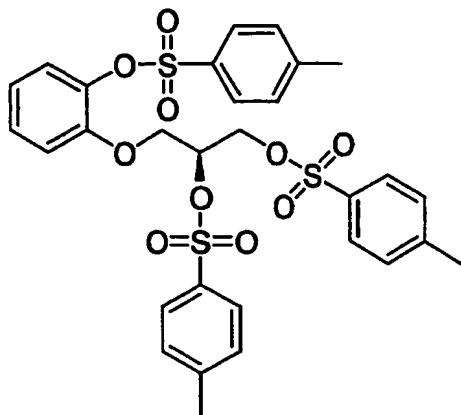
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.45 (3H, s), 4.01-4.06 (1H, m), 4.17-4.26 (3H, m), 4.36-4.40 (1H, m), 6.77-6.90 (4H, m), 7.35 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)。

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.7, 64.3, 67.1

20

, 70.3, 117.2, 117.2, 121.6, 121.8, 127.9,  
129.9, 132.3, 142.1, 142.6, 145.1.

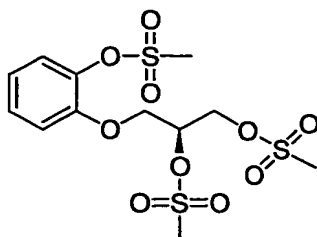
(実施例4) (R)-1,2-ジ(4-トリルスルホニルオキシ)-3-[2-  
5 (4-トリルスルホニルオキシ)フェノキシ]プロパン



実施例1で得られた(R)-3-(2-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-ブ  
ロパンジオール(300.5mg, 1.63mmol)をピリジン(1.0mL  
)に溶かした溶液に、p-トルエンスルホニルクロリド(1025mg, 537  
.5mmol)を0℃にて固体のまま添加した。添加終了後0℃にて1時間さら  
10 に室温にて21時間攪拌した。反応溶液に水(70mL)を加え、酢酸エチルで  
抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾  
燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸  
エチル=3：1)により単離精製し、目的の(R)-1,2-ジ(4-トリルス  
15 ルホニルオキシ)-3-[2-(4-トリルスルホニルオキシ)フェノキシ]プ  
ロパンを512.4mg(収率49%)得た。

(実施例5) (R)-1,2-ジ(メチルスルホニルオキシ)-3-[2-(  
メチルスルホニルオキシ)フェノキシ]プロパン

20

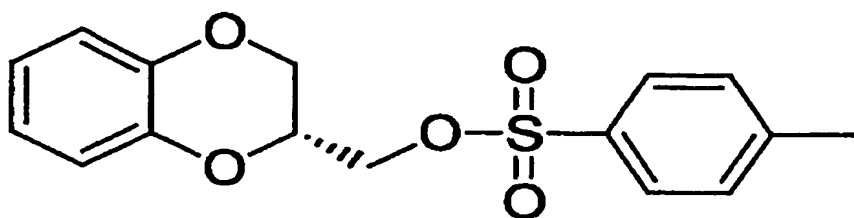


実施例 1 で得られた (R) - 3 - (2 - ヒドロキシフェノキシ) - 1, 2 - プロパンジオール (1. 0 g, 5. 43 mmol)、トリエチルアミン (2. 47 g, 24. 43 mmol) を THF (7 mL) に溶かした溶液に、メタンスルホンクロライド (2. 05 g, 17. 92 mmol) の THF (3 mL) 溶液を 0℃ にて 10 分間かけて滴下した。添加終了後 0℃ にて 1 時間攪拌したのち、反応溶液に水 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 3) により単離精製し、目的の (R) - 1, 2 - ジ (メチルスルホニルオキシ) - 3 - [2 - (メチルスルホニルオキシ) フェノキシ] プロパンを 2. 05 g (収率 90%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3. 10 (3H, s), 3. 18 (1H, s), 3. 21 (1H, s), 4. 25 - 4. 37 (2H, m), 4. 50 - 4. 66 (2H, m), 5. 18 - 5. 23 (1H, m), 7. 00 - 7. 07 (2H, m), 7. 25 - 7. 31 (2H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31. 7, 38. 3, 38. 7, 67. 2, 67. 7, 76. 0, 113. 0, 122. 5, 124. 0, 128. 5, 138. 3, 149. 9。

(実施例 6) (R) - 2 - [(4 - メチルフェニルスルホニルオキシ) メチル] - 1, 4 - ベンゾジオキサン



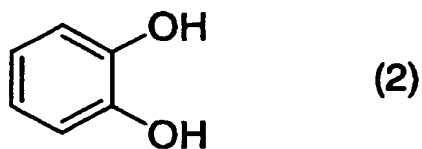
実施例 2 で得られた (R) - 1, 2 - ジ (4 - トリルスルホニルオキシ) - 3 - [2 - (4 - トリルスルホニルオキシ) フェノキシ] プロパン (750.0 mg, 1.16 mmol) をメタノール : THF = 1 : 1 の混合溶媒 (18 mL) に溶かし、この溶液に 3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL, 6.0 mmol) を室温にて 5 分間で滴下した。外温 40℃にて 26 時間攪拌の後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出をした。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) により単離精製し、目的の (R) - 2 - [(4 - メチルフェニルスルホニルオキシ) メチル] - 1, 4 - ベンゾジオキサンを 123.1 mg (収率 33%, 98.0% ee) 得た。

#### 産業上の利用可能性

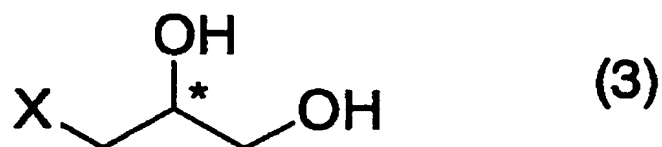
本発明により、安価な原料で構成された工程で、安全に、且つ効率良く、光学活性 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体を製造する手法が提供された。また、光学活性トリルスルホナート化合物 (6) は、上記製造法により初めて製造された化合物であり、医薬品中間体としての用途が開発された。

## 請求の範囲

1. 第一工程において、  
式(2)



で表されるカテコールを、  
5 溶媒中、  
塩基の存在下、  
一般式(3)

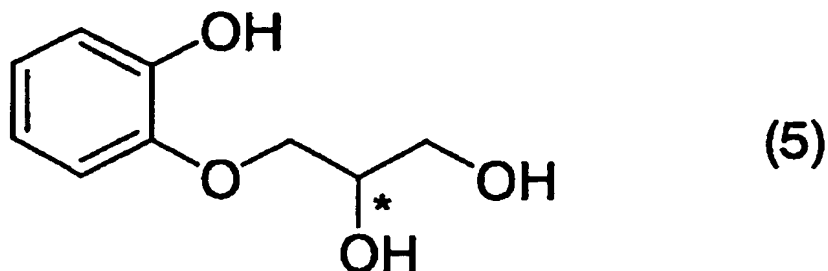


(式中、Xはハロゲン、\*は不斉中心を表す。)で示される光学活性3-  
ハロゲノ-1,2-プロパンジオール

- 10 または式(4)



(\*は前記と同じ。)で示される光学活性グリシドールと反応させて  
式(5)



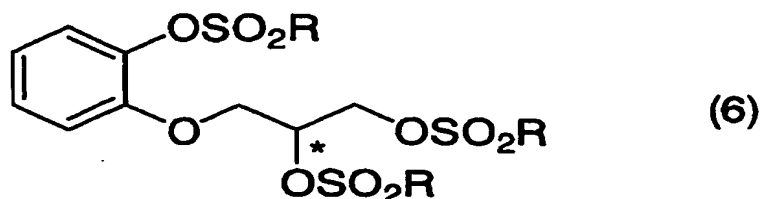
(＊は前記と同じ。)で示される光学活性トリオール化合物とし、

ついで第二工程において

第三級アミン存在下、

5 スルホニル化剤と反応させて、

一般式 (6)



(式中、Rは炭素数1～12のアルキル基または非置換もしくは炭素数1～12で置換したフェニル基を表す。＊は前記と同じ。)で示される光学活性トリスルホナート化合物とし、

10

さらに第三工程において

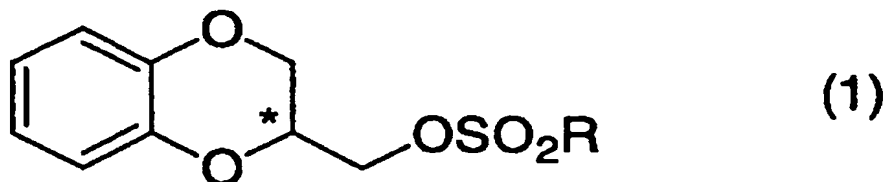
該光学活性トリスルホナート化合物を

プロトン性溶媒、またはプロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒中、

塩基で処理して閉環させることを特徴とする、

15

式 (1)



(R, ＊は前記と同じ。)で示される光学活性1,4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

2. Xが塩素原子である請求項1に記載の光学活性1,4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

20



3. 第一工程において、塩基としてアルカリ金属水酸化物を使用する請求項 1 ～ 2 に記載の光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

4. 第一工程において、溶媒として水を使用する請求項 1 ～ 3 に記載の光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

5. 第二工程において、スルホニル化剤が

炭素数 6 ～ 12 のアリールスルホニルクロライド、または炭素数 1 ～ 12 のアルキルスルホニルクロライドである請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

6. 第二工程において、スルホニル化剤が

p-トルエンスルホニルクロライドである請求項 1 ～ 4 に記載の光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

7. 第二工程において、第三級アミンとしてトリエチルアミンとN, N, N, N-テトラメチル-1, 6-ヘキサレンジアミンとの混合アミンを使用する請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

8. 第三工程において、塩基として炭素数 1 ～ 4 のナトリウムアルコキシドを使用する請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

9. ナトリウムアルコキシドがナトリウムメトキシドである請求項 8 に記載の光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

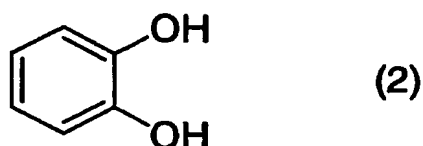
10. 第三工程において、プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒として炭素数 1 ～ 4 のアルコールとテトラヒドロフランとの混合溶媒を使用する請求項

1～9に記載の光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

11. プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒がメタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒である請求項10に記載の光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

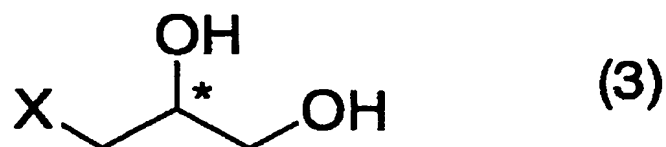
12. 光学活性 3-ハロゲノ-1, 3-プロパンジオールが (R)-体である請求項1～11に記載の (R)-1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

10 13. 式 (2)



で示されるカテコールを

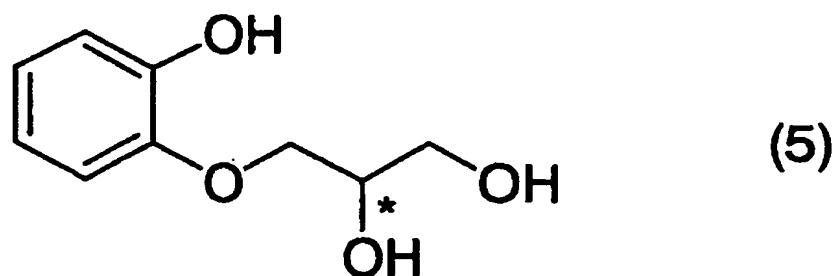
一般式 (3)



(式中、Xはハロゲン、\*は不斉中心を表す。) で示される光学活性 3-ハロゲノ-1, 2-プロパンジオール、または式 (4)



(\*は前記と同じ。) で示される光学活性グリシドールと、  
溶媒中、塩基の存在下に反応させることを特徴とする式 (5)



(\*は前記と同じ。)で表される光学活性トリオール化合物の製造方法。

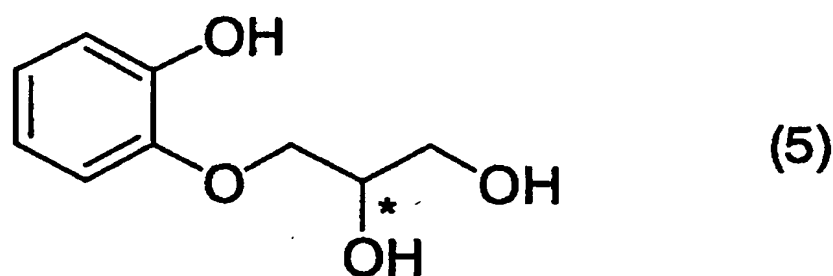
1 4. 塩基として水酸化ナトリウムを使用する請求項 1 3 に記載の製造法。

5

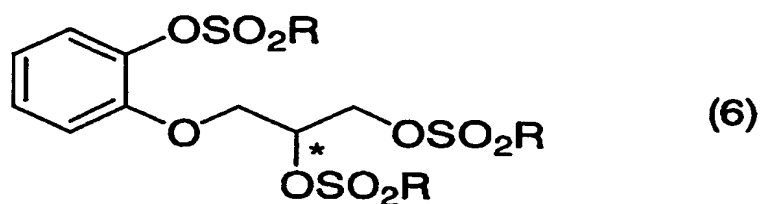
1 5. 溶媒として水を使用する請求項 1 3 ～ 1 4 に記載の製造法。

1 6. Xが塩素原子である請求項 1 3 ～ 1 5 に記載の製造法。

10 1 7. 一般式 (5)



で示される光学活性トリオール化合物を  
第三級アミン存在下、スルホン化剤と反応させることを特徴とする、  
一般式 (6)



(式中、Rは炭素数 1 ～ 12 のアルキル基または非置換もしくは炭素数 1 ～ 12

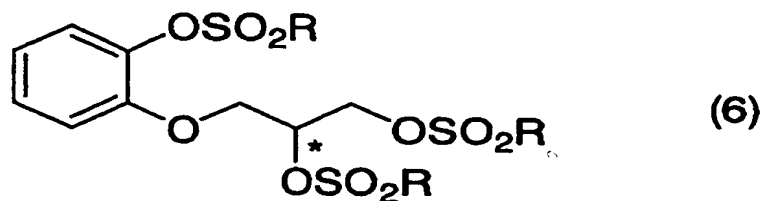
で置換したフェニル基を表す。\*は前記と同じ。)で示される光学活性トリスルホナート化合物の製造法。

18. スルホニル化剤が炭素数6～12のアリールスルホニルクロライド、または炭素数1～12のアルキルスルホニルクロライドである請求項17に記載の製造法。

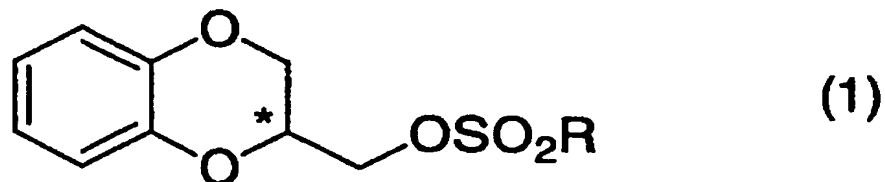
19. スルホニル化剤がp-トルエンスルホニルクロライドである請求項18に記載の製造法。

20. 第三級アミンとしてトリエチルアミンとN,N,N,N-テトラメチルー1,6-ヘキサンジアミンとの混合アミンを使用する請求項17～19のいずれかに記載の製造法。

21. 一般式(6)



(\*は不斉中心を表す。)で示される光学活性トリスルホナート化合物をプロトン性溶媒、またはプロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒中、塩基で処理して閉環させることを特徴とする、式(1)



(\*は前記と同じ。)で示される光学活性1,4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

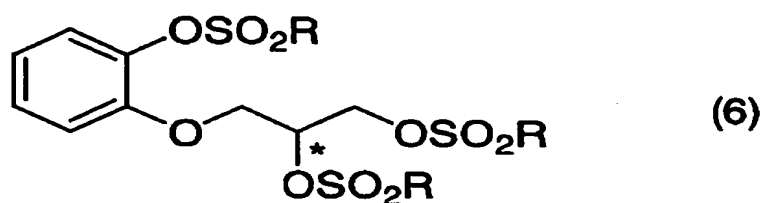
22. 塩基として炭素数1～4のナトリウムアルコキシドを使用する請求項21に記載の製造法。

23. 塩基がナトリウムメトキシドである請求項21に記載の製造法。

24. プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒として、炭素数1～4のアルコールとテトラヒドロフランとの混合溶媒を使用する請求項21～23に記載の製造法。

25. プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒として、メタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒を使用する請求項21～23に記載の製造法。

26. 一般式(6)



(式中、Rは炭素数1～12のアルキル基又は非置換もしくは炭素数1～12で置換されたフェニル基を表す。)で表される光学活性トリスルホナート誘導体。

27. Rがp-トリルである請求項26に記載の誘導体。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09125

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D319/20, C07C303/28, C07C309/66, C07C309/73, C07C41/03, C07C41/16, C07C43/23

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D319/20, C07C303/28, C07C309/66, C07C309/73, C07C41/03, C07C41/16, C07C43/23

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | JP 2001-81086 A (Daiso Co., Ltd.),<br>27 March, 2001 (27.03.01),<br>Full text<br>(Family: none)  | 1-27                  |
| A         | US 5780650 A (Daiso Co., Ltd.),<br>14 July, 1998 (14.07.98),<br>Full text<br>& WO 96/30360 A1 & JP 8-325260 A<br>& EP 841334 A1 & AU 9650138 A<br>& NO 9704386 A & KR 98703150 A | 1-27                  |
| A         | DE 4040186 A (Hoechst AG.),<br>27 June, 1991 (27.06.91),<br>Full text<br>(Family: none)  | 1-27                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

|   |  |
|---|--|
| * Special categories of cited documents:  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date  | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family  |
| "Q" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  |  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |

Date of the actual completion of the international search  
06 October, 2003 (06.10.03)

Date of mailing of the international search report  
28 October, 2003 (28.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/09125

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | JP 2001-316385 A (DAISO CO., LTD.),<br>13 November, 2001 (13.11.01),<br>Full text<br>(Family: none)  | 1-27                  |
| A         | EP 928791 A1 (DAISO CO., LTD.),<br>14 July, 1999 (14.07.99),<br>Full text<br>& WO 98/51680 A1 & US 6020503 A<br>& KR 2000016758 A  | 1-27                  |
| A         | DELGADO, ANTONIO et al., SHORT AND ENANTIOSELECTIVE SYNTHESSES OF (R)- AND (S)-2-HYDROXYMETHYL-1,4-BENZODIOXAN, Tetrahedron Letters, 1988, Vol.29, No.30, pages 3671 to 3674   | 1-27                  |
| A         | CHEN, Jian et al., A Practical Synthetic Route to Enantiopure 3-Aryloxy-1,2-propanediols from Chiral Glycidol, Tetrahedron Letters, 1995, Vol.36, No.14, pages 2379 to 2380  | 1-27                  |
| A         | NELSON, Wendel L. et al., Absolute Configuration of Glycerol Derivatives., 4. Synthesis and Pharmacological Activity of Chiral 2-Alkylaminomethyl benzodioxans, Competitive $\alpha$ -Adrenergic Antagonists, Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol.20, No.7, pages 880 to 885 | 1-27                  |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D319/20, C07C303/28, C07C309/66, C07C309/73, C07C41/03, C07C41/16, C07C43/23

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D319/20, C07C303/28, C07C309/66, C07C309/73, C07C41/03, C07C41/16, C07C43/23

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A               | JP 2001-81086 A (ダイソー株式会社) 2001. 03. 27, 全文<br>(ファミリーなし)  | 1-27             |
| A               | US 5780650 A (Daiso Co., Ltd.) 1998. 07. 14, 全文<br>& WO 96/30360 A1 & JP 8-325260 A & EP 841334 A1<br>& AU 9650138 A & NO 9704386 A & KR 98703150 A | 1-27             |
| A               | DE 4040186 A (Hoechst AG) 1991. 06. 27, 全文<br>(ファミリーなし)   | 1-27             |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.10.03

国際調査報告の発送日

28.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新 留 素 子

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                  |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| A                     | JP 2001-316385 A (ダイソー株式会社) 2001. 11. 13, 全文<br>(ファミリーなし)  | 1-27             |
| A                     | EP 928791 A1 (DAISO CO., LTD.) 1999. 07. 14, 全文<br>& WO 98/51680 A1 & US 6020503 A & KR 2000016758 A   | 1-27             |
| A                     | DELGADO, ANTONIO et al., SHORT AND ENANTIOSELECTIVE<br>SYNTHESES OF (R)-AND (S)-2-HYDROXYMETHYL-1,4-BENZODIOXAN,<br>Tetrahedron Letters, 1988, Vol. 29, No. 30, pp. 3671-3674  | 1-27             |
| A                     | CHEN, Jian et al., A Practical Synthetic Route to<br>Enantiopure 3-Aryloxy-1,2-propanediols from Chiral Glycidol,<br>Tetrahedron Letters, 1995, Vol. 36, No. 14, pp. 2379-2380   | 1-27             |
| A                     | NELSON, Wendel L. et al., Absolute Configuration of Glycerol<br>Derivatives. 4. Synthesis and Pharmacological Activity of<br>Chiral 2-Alkylaminomethylbenzodioxans, Competitive $\alpha$ -<br>Adrenergic Antagonists, Journal of Medicinal Chemistry,<br>1977, Vol. 20, No. 7, pp. 880-885 | 1-27             |